

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO  
PROTOKOLAS**

2019-11-14  
(data)

Vilnius  
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis

patikslintas

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

2019-04-25, Nr.10-2858

**I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ**

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2019-02-15, Nr. 9-2984
1.2	Pareiškėjas	UAB Takeda
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Takeda Pharma

**II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ**

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Iksazomibas	
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	L01XX50	
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Ninlaro	
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje
2.4.1	Kietoji kapsulė	2,3 mg	3
2.4.2	Kietoji kapsulė	3 mg	3
2.4.3	Kietoji kapsulė	4 mg	3

**III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS**

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input checked="" type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input type="checkbox"/>		
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input checked="" type="checkbox"/> 80 proc. <input type="checkbox"/>	90 proc. <input type="checkbox"/> 50 proc. <input type="checkbox"/>	
3.3	Prašomos kompensuoti indikacijos pavadinimas*	Indikacijos pagal TLK-10-AM kodas ir pavadinimas		Papildomi apribojimai ir sąlygos
3.3.1	Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti dauginę mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.	C90.0	Dauginė mieloma	
3.3.2	Iksazomibo derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti aukštos citogenetinės rizikos [del(17p), t(4;14) arba	C90.0	Dauginė mieloma	

	t(14;16)] daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.			
3.3.3				

\*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus

## VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai)

- Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **neturi** trūkumų  
 Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **turi** trūkumų

Farmakoekonominė nauda nustatoma tik tuo atveju, jei farmakoekonominė analizė neturi esminių trūkumų. Esminiais trūkumais laikomi 6.2, 6.3.1 ir 6.3.2 papunkčiuose nurodyti farmakoekonominės analizės trūkumai.

### Farmakoekonominės analizės aprašymas

6.1	Indikacija	Dauginė mieloma (C90.0)
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>Pagrindiniai įrodymai apie iksazomibo derinio su lenalidomidu ir deksametazonu terapinę naudą gauti atlikus klinikinį tyrimą TOURMALINE-MM1. Tyrimo numeris NCT01564537. 3-ios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 2 paralelinių gydymo grupių. Tyrimas daugiacentris: 180 centrų 26-iose šalyse, 4-iuose žemynuose, dvigubai aklas.</p> <p>Pirminė vertinamoji baigtis- Išgyvenamumas be ligos progresavimo - laikas nuo randomizavimo datos iki pirmo dokumentuoto ligos progresavimo arba mirties nuo bet kokios priežasties datos. Vertino nepriklausomas vertinimo komitetas, kurio nariai nežinojo, kokiai gydymo grupei priklausė pacientai. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys - bendras išgyvenamumas ITT populiacijoje ir bendras pacientų, kuriems nustatyta 17p chromosomos delecija (del(17p)), išgyvenamumas. Kitos antrinės baigtys – bendras atsako dažnis; visiško atsako dažnis kartu su labai geru daliniu atsaku; atsako trukmė; laikas iki ligos progresavimo; pacientų, kuriems nustatytos aukštą riziką lemiančios citogenetinės anomalijos, išgyvenamumas be ligos progresavimo; visuminės sveikatos būklės (global health status) pokyčiai ir saugumas. Stebėjimo trukmė – 23 mėn.</p> <p>Pirminės vertinamosios baigties – išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana iksazomibo-Rd grupėje buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė - 20,6 mėn., lyginant su 14,7 mėn placebo-Rd grupėje. Ligos progresavimo ar mirties rizikos santykis buvo 0,74 (95% PI – 0,59-0,94; P=0,01) – tai atitinka 40% ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo iksazomibo-Rd grupėje lyginant su placebo-Rd grupės rezultatais. Pirmosios duomenų analizės metu (2014 m. spalio 30 d.) pacientų stebėjimo mediana buvo 14,8 mėn. IRd ir 14,6 mėn. P-Rd grupėje (11 pav., A). Nepriklausomo vertinimo komiteto duomenimis IRd grupėje registruoti 129 ligos progresavimo arba mirties atvejai, P-Rd grupėje - 157 atvejai.</p> <p>Ženkliai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (išreikštas ir rizikos santykiu) stebėtas visuose iš anksto numatytuose pacientų, gydytų IRd, pogrupiuose (11 pav., B), įskaitant ir pacientus su bloga ligos prognoze – sergančius III-ia ligos stadija, vyresnius nei 75 m. amžiaus, anksčiau gydytus 2-3 gydymo kursais.</p> <p>Statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo stebėtas ir pacientų, turinčių aukštos rizikos citogenetines anomalijas ir gydytų iksazomibu-Rd, grupėje. Iksazomibo-Rd grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 21,4 mėn., o placebo-Rd grupėje - 9,7 mėn. (rizikos santykis 0,54; 95% PI – 0,32- 0,92; P = 0,021; 12 pav.). Pacientų, turinčių del(17p) (36 - IRd grupėje ir 33 – p-Rd grupėje) mediana atitinkamai buvo 21,4 mėn. ir 9,7 mėn. (rizikos santykis 0,60; 95% PI – 0,29-1,24), o pacientų, turinčių t(4;14) be del(17p) arba t(14;16) mediana atitinkamai buvo 18,5 mėn. ir 12,0 mėn. (rizikos santykis 0,65; 95% PI – 0,25-1,66).</p> <p>Statistinės išgyvenamumo be ligos progresavimo analizės, atliktos aukštos citogenetinės rizikos pacientų grupėje 23-ią mėnesį, rezultatai atitiko aukščiau pateiktus 15-os mėn. rezultatus – mediana iksazomibo-Rd grupėje buvo 18,7 mėn., placebo-Rd grupėje – 9,3 mėn; rizikos santykis - 0,625.</p> <p>Pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių – bendro išgyvenamumo ITT populiacijoje ir bendro pacientų, kuriems nustatyta 17p chromosomos delecija (del(17p)), išgyvenamumo – analizės rezultatai</p>

		<p>Kadangi išgyvenamumas be ligos progresavimo (pirminė vertinamoji baigtis) buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis iksazomibo-Rd grupėje, o pirmos statistinės analizės metu bendras išgyvenamumas tarp grupių nesiskyrė, 2015 m. liepos 12 d. atlikta pakartotinė bendro išgyvenamumo analizė (stebėjimo mediana - 23 mėn). Dėl per mažo įvykusių mirčių skaičiaus bendro išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje; 23-ią mėnesį registruota 171 mirtis (81 – iksazomibo-Rd grupėje ir 90 – placebo-Rd grupėje). Šis mirčių skaičius sudarė tik 35% visų iš anksto apskaičiuoto bendro išgyvenamumo analizei reikalingų mirčių skaičiaus, todėl pacientų stebėjimas tęsiamas. Pacientų, kuriems nustatyta 17p chromosomos delecija (del(17p)) populiacijoje bendro išgyvenamumo mediana taip pat nebuvo pasiekta (taip pat dėl per mažo įvykusių mirčių skaičiaus). Bendro atsako dažnis (visi atsako į gydymą variantai kartu) registruotas 78% atvejų iksazomibo-Rd grupėje ir 72% atvejų placebo-Rd grupėje, P = 0,04. Visiškas atsakas+labai geras dalinis atsakas registruotas 48% atvejų iksazomibo-Rd ir 39% atvejų placebo-Rd grupėje, P=0,01. Geriausias (visiškas) atsakas taip pat buvo statistiškai reikšmingai geresnis iksazomibo-Rd grupėje, P=0,02. Laiko iki atsako mediana buvo 1,1 mėn. iksazomibo-Rd ir 1,9 mėn. placebo-Rd grupėje, P=0,009. Laiko iki ligos progresavimo mediana buvo 21,4 mėn. iksazomibo-Rd ir 15,7 mėn. placebo-Rd grupėje, P=0,007. Saugumo duomenys buvo vertinti pirmos ir antros statistinės analizės metu. Antros analizės, apimančios ilgesnį stebėjimo laikotarpį, saugumo rezultatai nesiskyrė nuo pirmos analizės rezultatų. Į analizę, atliktą 23-ią stebėjimo mėnesį, įtraukti 361 iksazomibo-Rd ir 359 placebo-Rd grupės pacientai Iksazomibo-Rd grupės pacientų gydymo ciklų mediana - 17 ciklų (nuo 1 iki 34), placebo-Rd grupės - 15 ciklų (nuo 1 iki 34). 48% ir 43% pacientų atitinkamose gydymo grupėse gydyti ≥18 ciklų, ir 20% bei 19% gydyti ≥25 ciklų. Paskirtą gydymą nutraukė 62% iksazomibo-Rd ir 63% placebo-Rd grupės pacientų; (Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys													
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/></p> <p>Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/></p> <p>_ Pagrindinis vertinimo rodiklis modelyje yra kokybiški gyvenimo metai (QALY)._____</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Analizėje lyginamos dvi alternatyvos – iksazomibas/lenalidomidas/deksametazonas (IRd) ir lenalidomidas/deksametazonas (Rd).</p> <p>_____</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>												
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Analizėje naudojama iksazomibo bazinė kaina apskaičiuota remiantis Lietuvos Respublikos Vyriausybės 2005 metų rugsėjo 13 d. nutarimu Nr. 994 patvirtintu tvarkos aprašu . Vaisto gamintojo siūloma kaina Lietuvai yra X Eur; numatoma bazinė kaina -X Eur už tris 2,3 mg; 3 mg arba 4 mg tabletes, kurios sudaro vieną pakuotę (bei vieną 28 d. gydymo ciklą). Kitų vaistinių preparatų kainos analizėje pateikiamos iš 2018 m. IV ketvirčio kainyno</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Tinkamai</td> <td style="text-align: center;">Netinkamai</td> </tr> <tr> <td>Pakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Tinkamai	Netinkamai	Pakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai												
Pakankamas vertinimo laikotarpis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												

		Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kiti kaštai <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pacientų skaičius <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>												
6.4	Gydymo rezultatai	Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana iksazomibo-Rd grupėje buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė - 20,6 mėn., lyginant su 14,7 mėn placebo-Rd grupėje. Ligos progresavimo ar mirties rizikos santykis buvo 0,74 (95% PI – 0,59-0,94; P=0,01) – tai atitinka 40% ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo iksazomibo-Rd grupėje lyginant su placebo-Rd grupės rezultatais. Pirmosios duomenų analizės metu (2014 m. spalio 30 d.) pacientų stebėjimo mediana buvo 14,8 mėn. IRd ir 14,6 mėn. P-Rd grupėje Statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo stebėtas ir pacientų, turinčių aukštos rizikos citogenetines anomalijas ir gydytų iksazomibu-Rd, grupėje. Iksazomibo-Rd grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 21,4 mėn., o placebo-Rd grupėje - 9,7 mėn. (rizikos santykis 0,54; 95% PI – 0,32- 0,92; P = 0,021; 12 pav.). Pacientų, turinčių del(17p) (36 - IRd grupėje ir 33 – p-Rd grupėje) mediana atitinkamai buvo 21,4 mėn. ir 9,7 mėn. (rizikos santykis 0,60; 95% PI – 0,29-1,24), o pacientų, turinčių t(4;14) be del(17p) arba t(14;16) mediana atitinkamai buvo 18,5 mėn. ir 12,0 mėn. (rizikos santykis 0,65; 95% PI – 0,25-1,66).  (Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>												
6.5	Kaštai	Iksazomibo kaštai (kartu su vaisto skyrimo išlaidomis) IRd derinyje sudaro X Eur pagal gamintojo pateiktas kainas  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Įvertinti</td> <td style="text-align: center;">Neįvertinti</td> </tr> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> Patiriami kaštų vertinami: (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Įvertinti	Neįvertinti												
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nemedikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	Daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas, grupėje lyginant gydymą iksazomibu/lenalidomidu/deksametazonu (IRd) ir lenalidomidu/deksametazonu (Rd): gydymas IRd suteikia 0,283 papildomų gyvenimo metų ir 0,207 papildomų kokybiškų gyvenimo metų. Aukštos citogenetinės rizikos daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas, grupėje lyginant gydymą iksazomibu/lenalidomidu/deksametazonu (IRd) ir lenalidomidu/deksametazonu (Rd) gydymas IRd suteikia 2,369 papildomų gyvenimo metų ir 1,596 papildomų kokybiškų gyvenimo metų. (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>												
6.7	Analizės pakartojamumas	Analizė yra pakartojama _____ (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>												
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė tinkama vertinti _____ (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/>												
6.9	Analizės rezultatai	Daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas, grupėje papildomi kokybiški gyvenimo metai gydant iksazomibu (kartu su lenalidomidu ir deksametazonu), lyginant su gydymu lenalidomidu ir deksametazonu, kainuotų ne daugiau nei X Eur . Aukštos citogenetinės rizikos pacientų grupėje papildomi kokybiški gyvenimo metai gydant IRd, lyginant su Rd, kainuotų X Eur.												

6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Farmakoekonominė nauda neįrodyta  (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)
------	---	---

- Įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoekonominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoekonominė nauda ir farmakoekonominė analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

## VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

### Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	NICE, 2018 m. vasaris	Rekomenduoja, 2 ar 3 eilės gydymui, pagal numatytus sutartyje kriterijus
7.1.2	SMC, 2018 m. birželis	Nerekomenduoja
7.1.3		

## VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 4,5 balo